ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebixa 10 mg tabletki powlekane
Ebixa 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg memantyny chlorowodorku, ekwiwalent 8,31 mg memantyny.
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg memantyny chlorowodorku, ekwiwalent 16,62 mg memantyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Ebixa 10 mg tabletka powlekane
Jasnożółte lub żółte, owalne tabletki powlekane z rowkiem dzielącym oraz z nadrukiem „1 0" po jednej stronie i „M M" po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Ebixa 20 mg tabletka powlekane
Jasnoczerwone lub szaroczerwone, owalne, podłużne tabletki powlekane z nadrukiem „20" po jednej stronie i „MEM" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w diagnostyce i terapii choroby Alzheimera.

Dawkowanie

Leczenie można rozpocząć tylko wówczas, gdy osoba sprawująca opiekę, zapewni stały nadzór nad przyjmowaniem produktu leczniczego przez pacjenta. Rozpoznanie należy postawić zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Należy regularnie oceniać tolerancję i dawkowanie memantyny, szczególnie w ciągu pierwszych trzech miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie terapeutyczne memantyny oraz tolerancję leczenia przez pacjenta zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy brak oznak działania terapeutycznego lub w przypadku złej tolerancji leczenia.

Dorośli

Zwiększanie dawki
Maksymalna dawka dobowa wynosi 20 mg na dobę. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w ciągu pierwszych trzech tygodni, dawkę należy zwiększać stopniowo, o 5 mg co tydzień, do chwili osiągnięcia dawki podtrzymującej, zgodnie z następującym schematem:

1. tydzień (dzień 1-7)
Pacjent powinien przyjmować pół tabletki powlekanej 10 mg (5 mg) na dobę przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8-14)
Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 10 mg (10 mg) na dobę przez 7 dni.

3. tydzień (dzień 15-21)
Pacjent powinien przyjmować jedną i pół tabletki powlekanej 10 mg (15 mg) na dobę przez 7 dni.

Począwszy od 4. tygodnia
Pacjent powinien przyjmować dwie tabletki powlekane 10 mg (20 mg) lub jedną tabletkę powlekaną 20 mg na dobę.

Dawka podtrzymująca
Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku
Na podstawie badań klinicznych określono, że dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, zalecana dawka dobowa wynosi 20 mg na dobę (dwie tabletki powlekane 10 mg lub jedna tabletka powlekana 20 mg, raz na dobę), zgodnie z opisanym powyżej schematem podawania leku.

Zaburzenie czynności nerek
U pacjentów z nieznacznie zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny 50 – 80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest wymagana.
W przypadku pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 49 ml/min) dawka dobowa powinna wynosić 10 mg. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przynajmniej przez 7 dni, to dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 5 – 29 ml/min) dawka dobowa powinna wynosić 10 mg.

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z nieznacznym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania memantyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się podawania produktu Ebixa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież
Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ebixa należy podawać doustnie raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane można przyjmować z pokarmem lub bez niego.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z padaczką, z drgawkami w wywiadzie lub u pacjentów z czynnikami predysponującymi do padaczki.

Należy unikać równoczesnego stosowania antagonistów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), takich jak amantadyna, ketamina czy dekstrometorfan, ponieważ środki te wywierają wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna. Równoczesne podawanie tych środków może prowadzić do zwiększenia częstości występowania oraz nasilenia działań niepożądanych (głównie związanych z ośrodkowym układem nerwowym [OUN]) (patrz również punkt 4.5).

Należy uważnie monitorować stan pacjentów, u których występują czynniki, mogące prowadzić do zwiększenia pH moczu (patrz punkt 5.2 „*Eliminacja*"). Do czynników tych należą: drastyczne zmiany diety, np. diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowanie dużych dawek preparatów alkalizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również nerkowa kwasica cewkowa oraz ciężkie infekcje dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*.

Ponieważ z większości badań klinicznych wykluczono pacjentów ze świeżo przebytym zawałem mięśnia sercowego, z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca (NYHA III-IV) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych dotycząca podawania memantyny tym pacjentom. Z tego względu pacjentów z tymi schorzeniami należy podczas leczenia poddać wnikliwej obserwacji.

Produkt leczniczy Ebixa zawiera sód.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, dlatego uznaje się go zasadniczo za „wolny od sodu".

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na efekty farmakologiczne oraz mechanizm działania memantyny, mogą wystąpić następujące interakcje:

- Mechanizm działania wskazuje, że efekty L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz środków antycholinergicznych mogą być zwiększone, gdy równocześnie podawani są antagoniści NMDA, tacy jak memantyna. Działanie barbituranów i neuroleptyków może ulec osłabieniu. Podawanie memantyny może modyfikować działanie stosowanych równocześnie leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu i baklofenu, - konieczne może być dostosowanie ich dawki.
- Nie należy stosować równocześnie memantyny i amantadyny, gdyż wiąże się to z ryzykiem wystąpienia psychozy farmakotoksycznej. Obydwa produkty, o podobnej budowie chemicznej, są antagonistami NMDA. To samo może dotyczyć ketaminy i dekstrometorfanu (patrz również punkt 4.4). Opublikowano jeden opis przypadku dotyczący ryzyka związanego z równoczesnym stosowaniem memantyny i fenytoiny.
- Inne substancje czynne takie jak cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina oraz nikotyna, w przypadku których w procesie wydalania bierze udział ten sam nerkowy układ transportu kationów, co w przypadku amantadyny, mogą także oddziaływać z memantyną, co może prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków w osoczu.
- Może wystąpić zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazydu (HCT) w surowicy, gdy memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (international normalized ratio – INR) u pacjentów leczonych równocześnie warfaryną. Mimo iż nie ustalono związku przyczynowego wskazane jest ścisłe monitorowanie czasu protrombinowego lub wartości INR u pacjentów leczonych równocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

W badaniach farmakokinetycznych (PK) z pojedynczą dawką, u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnych interakcji pomiędzy substancjami czynnymi – memantyną a gliburydem/metforminą lub donepezylem.

W badaniu klinicznym u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnego wpływu memantyny na farmakokinetykę galantaminy.

Memantyna *in vitro* nie hamuje aktywności enzymów cytochromu P 450 (CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A), monooksygenazy zawierającej flawinę, ani hydrolazy epoksydowej lub sulfationowej.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania memantyny u kobiet w okresie ciąży. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na istnienie potencjalnego ryzyka zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, przy poziomach ekspozycji identycznych lub minimalnie wyższych od poziomów ekspozycji u ludzi (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Memantyny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy memantyna przenika do mleka matki. Jednak jest to możliwe ze względu na lipofilne właściwości leku. Kobiety przyjmujące memantynę nie powinny karmić piersią.

Płodność
Nie stwierdzono niekorzystnego działania memantyny na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zazwyczaj powoduje upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwania maszyn. Produkt Ebixa wywiera nieznaczny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, w związku z czym pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych należy poinformować o konieczności zachowania szczególnych środków ostrożności.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, leczonych produktem Ebixa (1784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1595 pacjentów) ogólny wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych nie różnił się znacząco w grupie przyjmującej produkt Ebixa w porównaniu do grupy przyjmującej placebo; działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które z większą częstością występowały w grupie leczonej produktem Ebixa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo były: zawroty głowy (odpowiednio 6,3% versus 5,6%), ból głowy (5,2% versus 3,9%), zaparcia (4,6% versus 2,6%), senność (3,4% versus 2,2%) i nadciśnienie tętnicze (4,1% versus 2,8%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zgłoszono podczas badań klinicznych produktu Ebixa oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10), często (≥1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	CZĘSTOŚĆ	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie
		Omamy[1]
	Częstość nieznana	Reakcje psychotyczne[2]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Często	Zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	Napady padaczkowe
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żylna/zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Wymioty
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki[2]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zmęczenie

[1] Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera.
[2] Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono takie działania u pacjentów leczonych produktem Ebixa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

Z przeprowadzonych badań klinicznych oraz postmarketingowych dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania.

Objawy
Relatywnie duże przedawkowanie (odpowiednio 200 mg i 105 mg na dobę w ciągu 3 dni) zostało powiązane z wystąpieniem jedynie zmęczenia, osłabienia i (lub) biegunki lub też objawy nie wystąpiły. W przypadkach przedawkowania poniżej 140 mg lub gdy dawka była nieznana u pacjentów obserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, senność, zawroty głowy, pobudzenie, agresja, omamy oraz zaburzony chód) i (lub) żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka).

W przypadku największego przedawkowania, pacjent przeżył zażycie doustne 2000 mg memantyny i wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (śpiączka przez 10 dni, a później podwójne widzenie i pobudzenie). U pacjenta zastosowano leczenie objawowe oraz plazmaferezę. Pacjent powrócił do zdrowia bez trwałych następstw.

W innym przypadku dużego przedawkowania, pacjent także przeżył i wyzdrowiał. Pacjent przyjął doustnie 400 mg memantyny. Wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego takie jak: niepokój, psychoza, omamy wzrokowe, stan przeddrgawkowy, senność, stupor i utrata świadomości.

Leczenie
W przypadku przedawkowania leczenie powinno być objawowe. Nie jest dostępne specyficzne antidotum w przypadku zatrucia lub przedawkowania. Standardowe kliniczne procedury dotyczące usunięcia substancji czynnej, np.: płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (przerwanie potencjalnego ponownego krążenia jelitowo-wątrobowego), zakwaszenie moczu, wymuszona diureza, powinny być odpowiednio zastosowane.

W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnej nadpobudliwości ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powinno się rozważyć ostrożne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psychoanaleptyczne. Inne leki przeciw otępieniu, kod ATC: N06DX01.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia neuroprzekaźnictwa glutaminergicznego, zwłaszcza w receptorach NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego), przyczyniają się zarówno do występowania objawów, jak i do postępu choroby w otępieniu neurodegeneracyjnym.

Memantyna jest zależnym od potencjału, o średnim powinowactwie, niekompetytywnym antagonistą receptora NMDA. Modyfikuje efekty patologicznie zwiększonych stężeń glutaminianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów.

Badania kliniczne
Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination – MMSE) na początku badania wynosiła 3 - 14 punktów) obejmowało 252 pacjentów ambulatoryjnych. Badanie wykazało korzystny efekt leczenia memantyną w porównaniu do placebo w ciągu 6 miesięcy (analiza obserwowanych przypadków dla oceny funkcjonowania w oparciu o wywiad z pacjentem i opiekunem (clinician´s interview based impression of change – CIBIC-plus): p=0,025; oceny wykonywania czynności życiowych w chorobie Alzheimera (Alzheimer´s disease cooperative study – activities of daily living – ADCS-ADLsev): p=0,003; oceny zaburzeń funkcji poznawczych (severe impairment battery – SIB): p=0,002).

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 10 do 22 punktów) obejmowało 403 pacjentów.
U pacjentów leczonych memantyną zaobserwowano statystycznie znamienny lepszy efekt terapeutyczny niż u pacjentów przyjmujących placebo w pierwszorzędowym punkcie końcowym: podskala oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (Alzheimer's Disease Assessment Scale – ADAS cog) (p=0,003) i CIBIC-plus (p=0,004) w 24 tygodniu na podstawie danych z ostatniej dokonanej obserwacji (Last Observation Carried Forward – LOCF). W innym monoterapeutycznym badaniu dotyczącym leczenia choroby Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 11 do 23 punktów) zrandomizowano 470 pacjentów.
W prospektywnie definiowanej początkowej analizie, statystycznie istotne znaczenie nie zostało osiągnięte w pierwszorzędowym punkcie końcowym skuteczności, w 24 tygodniu.

Metaanaliza wyników leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania < 20 punktów) pochodzących z sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (badania z memantyną w monoterapii jak również w politerapii ze stałą dawką inhibitora acetylocholinesterazy) wykazały statystycznie znamienny lepszy efekt terapeutyczny memantyny w domenach funkcji poznawczych, ogólnej oceny klinicznej oraz codziennego funkcjonowania. Wyniki analizy pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie we wszystkich trzech domenach, wykazały statystycznie istotny lepszy efekt terapeutyczny memantyny w zakresie zapobiegania pogorszeniu; u dwukrotnie większej liczby pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu z pacjentami przyjmującymi memantynę nastąpiło pogorszenie we wszystkich trzech domenach (21% versus 11%, p<0,0001).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Bezwzględna biodostępność memantyny wynosi około 100%. t_{max} występuje między 3 a 8 godziną od przyjęcia leku. Nie ma danych, które wskazywałyby na to, iż pokarm ma wpływ na wchłanianie memantyny.

Dystrybucja
Podawanie memantyny w dawkach dobowych 20 mg prowadzi do osiągnięcia stanu równowagi stężeń w osoczu w przedziale od 70 ng/ml do 150 ng/ml (0,5-1 µmol), przy dużej zmienności osobniczej. W przypadku podawania memantyny w dawkach dobowych od 5 mg do 30 mg, obliczona średnia wartość współczynnika rozdziału płyn mózgowo-rdzeniowy / osocze wyniosła 0,52. Objętość dystrybucji wynosi około 10 l/kg. Memantyna wiąże się z białkami osocza w około 45%.

Metabolizm
U człowieka około 80% memantyny występuje w krążeniu w postaci niezmienionej. Głównymi metabolitami u człowieka są N-3,5-dimetylogludantan, mieszanina izomerów 4- i 6-hydroksymemantyny i 1-nitrozo-3,5-dimetyloadamantan. Metabolity te nie wykazują działania antagonistycznego w stosunku do NMDA. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono udziału układu enzymatycznego cytochromu P 450 w przemianach metabolicznych.

W badaniu z użyciem podawanej doustnie, znakowanej ^{14}C memantyny, odzyskano średnio 84% podanej dawki w ciągu 20 dni, z czego ponad 99% wydalone zostało przez nerki.

Eliminacja
Eliminacja memantyny jest procesem jednowykładniczym, a końcowy $t_{1/2}$ wynosi od 60 do 100 godzin. U ochotników z prawidłową czynnością nerek, całkowity klirens memantyny (Cl_{tot}) wynosi 170 ml/min/1,73 m^2. Klirens nerkowy jest po części efektem wydalania kanalikowego.

W nerkach zachodzi również proces wchłaniania zwrotnego z kanalików, prawdopodobnie przy udziale białek uczestniczących w transporcie kationów. W przypadku alkalizacji moczu szybkość wydalania memantyny przez nerki może ulec 7-9-krotnemu zwolnieniu (patrz punkt 4.4). Do alkalizacji moczu może dojść w następstwie drastycznych zmian diety, np. zmiany diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowania dużych ilości leków alkalizujących treść żołądkową.

Liniowość
Badania u ochotników wykazały liniową farmakokinetykę memantyny w zakresie dawek od 10 mg do 40 mg.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne
W przypadku podawania memantyny w dawce dobowej wynoszącej 20 mg, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość k_i (k_i = stała hamowania), która w korze płatów czołowych ludzkiego mózgu ma dla memantyny wartość 0,5 μmol.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W krótkotrwałych badaniach na szczurach wykazano, że memantyna – podobnie jak inni antagoniści NMDA – powodowała wystąpienie w obrębie neuronów wakuolizacji oraz martwicy (uszkodzenie typu Olney'a) wyłącznie po podaniu dawek, prowadzących do wystąpienia bardzo dużych maksymalnych stężeń w surowicy. Ataksja oraz inne objawy przedkliniczne poprzedzały rozwój zmian o typie wakuolizacji i martwicy. Ponieważ efektów tych nie obserwowano w długoterminowych badaniach prowadzonych zarówno na gryzoniach, jak i innych zwierzętach (nie gryzoniach), kliniczne znaczenie tych spostrzeżeń pozostaje niejasne.

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu leku psom i gryzoniom, obserwowano nieregularne występowanie zmian w obrębie narządu wzroku, zmian tych nie stwierdzono u małp. Specjalne badania okulistyczne, prowadzone w ramach badań klinicznych memantyny, nie ujawniły jakichkolwiek zmian w obrębie narządu wzroku.

W badaniach na gryzoniach zaobserwowano odkładanie się fosfolipidów w komórkach makrofagów w płucach, związane z gromadzeniem memantyny w lizosomach. Efekt ten znany jest także w przypadku innych substancji czynnych o właściwościach amfifilnych kationów. Istnieje potencjalny związek pomiędzy tą kumulacją a wakuolizacją obserwowaną w płucach. Efekt ten obserwowano jedynie w przypadku podawania gryzoniom bardzo dużych dawek leku. Kliniczne znaczenie powyższych obserwacji pozostaje nieznane.

W standardowych badaniach nie stwierdzono genotoksyczności memantyny. Badania obejmujące całe życie myszy i szczurów nie wykazały rakotwórczego działania memantyny. Nie stwierdzono działania teratogennego memantyny u szczurów i królików, nawet w przypadku podawania dawek toksycznych dla matek, nie odnotowano też niekorzystnych efektów memantyny na płodność.

U szczurów zaobserwowano zahamowanie wzrostu płodów przy poziomach ekspozycji, które były identyczne lub nieznacznie wyższe od poziomów ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki dla tabletek powlekanych 10 mg i 20 mg:
mikrokrystaliczna celuloza
kroskarmeloza sodowa
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki dla tabletek powlekanych 10 mg i 20 mg:
hypromeloza
makrogol 400
tytanu dwutlenek

Dodatkowy składnik tabletek powlekanych 10 mg:
żelaza tlenek żółty

Dodatkowy składnik tabletek powlekanych 20 mg:
żelaza tlenek żółty i czerwony

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

4 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister: PVDC/PE/PVC/Aluminium lub blister PP/Aluminium.
Ebixa 10 mg, tabletki powlekane:
Opakowania po 14, 28, 30, 42, 50, 56, 70, 84, 98, 100, 112 tabletek powlekanych.

Opakowanie zbiorcze zawiera 980 (10 opakowań po 98) lub 1000 (20 opakowań po 50) tabletek powlekanych.

Perforowany blister z pojedynczą dawką: blister PVDC/PE/PVC/Aluminium lub blister PP/Aluminium.
Opakowania 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych.

Ebixa 20 mg tabletki powlekane:
Opakowania po 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112 tabletek powlekanych.

Opakowanie zbiorcze zawiera 840 (20 x 42) tabletek powlekanych.

Perforowany blister z pojedynczą dawką: blister PVDC/PE/PVC/Aluminium lub blister PP/Aluminium.
Opakowania 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/219/001-003
EU/1/02/219/007-012
EU/1/02/219/014-021
EU/1/02/219/023-035
EU/1/02/219/037-049

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maj 2002
Data aktualnego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maj 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2021

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebixa 5 mg tabletki powlekane.
Ebixa 10 mg tabletki powlekane.
Ebixa 15 mg tabletki powlekane.
Ebixa 20 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg memantyny chlorowodorku, ekwiwalent 4,15 mg memantyny.
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg memantyny chlorowodorku, ekwiwalent 8,31 mg memantyny.
Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg memantyny chlorowodorku, ekwiwalent 12,46 mg memantyny.
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg memantyny chlorowodorku, ekwiwalent 16,62 mg memantyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Tabletki powlekane 5 mg są białe lub prawie białe, owalne, podłużne, z nadrukiem „5” na jednej stronie i z nadrukiem „MEM” na drugiej stronie.
Tabletki powlekane 10 mg są jasnożółte lub żółte, owalne, z rowkiem dzielącym oraz z nadrukiem „1 0” po jednej stronie i „M M” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.
Tabletki powlekane 15 mg są pomarańczowe lub szaropomarańczowe, owalne, podłużne, z nadrukiem „15” na jednej stronie i z nadrukiem „MEM” na drugiej stronie.
Tabletki powlekane 20 mg są jasnoczerwone lub szaroczerwone, owalne, podłużne, z nadrukiem „20” na jednej stronie i z nadrukiem „MEM” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w diagnostyce i terapii choroby Alzheimera.

<u>Dawkowanie</u>
Leczenie można rozpocząć tylko wówczas, gdy osoba sprawująca opiekę, zapewni stały nadzór nad przyjmowaniem produktu leczniczego przez pacjenta. Rozpoznanie należy postawić zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Należy regularnie oceniać tolerancję i dawkowanie memantyny, szczególnie w ciągu pierwszych trzech miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie terapeutyczne memantyny oraz tolerancję leczenia pacjenta zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo jak utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze toleruje

leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy brak oznak działania terapeutycznego lub w przypadku złej tolerancji leczenia.

Dorośli

Zwiększanie dawki

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę; dawkę zwiększa się stopniowo przez pierwsze 4 tygodnie leczenia do osiągnięcia zalecanej dawki podtrzymującej w następujący sposób:

1. tydzień (dzień 1-7)
Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 5 mg na dobę (białe lub prawie białe, podłużne i owalne) przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8-14)
Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 10 mg na dobę (jasnożółte lub żółte, owalne) przez 7 dni.

3. tydzień (dzień 15-21)
Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 15 mg na dobę (szaropomarańczowe, owalne, podłużne) przez 7 dni.

4. tydzień (dzień 22-28)
Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 20 mg na dobę (szaroczerwone, owalne, podłużne) przez 7 dni.

Maksymalna dzienna dawka wynosi 20 mg na dobę.

Dawka podtrzymująca
Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku
Na podstawie badań klinicznych określono, że dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, zalecana dawka dobowa wynosi 20 mg na dobę (20 mg raz na dobę), zgodnie z opisanym powyżej schematem podawania leku.

Zaburzenie czynności nerek
U pacjentów z nieznacznie zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny 50 – 80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest wymagana.
W przypadku pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 49 ml/min) dawka dobowa powinna wynosić 10 mg. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przynajmniej przez 7 dni, to dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 5 – 29 ml/min) dawka dobowa powinna wynosić 10 mg.

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z nieznacznym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania memantyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się podawania produktu Ebixa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież
Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ebixa należy podawać doustnie raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane można przyjmować z pokarmem lub bez niego.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z padaczką, z drgawkami w wywiadzie lub u pacjentów z czynnikami predysponującymi do padaczki.

Należy unikać równoczesnego stosowania antagonistów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), takich jak amantadyna, ketamina czy dekstrometorfan, ponieważ środki te wywierają wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna. Równoczesne podawanie tych środków może prowadzić do zwiększenia częstości występowania oraz nasilenia działań niepożądanych (głównie związanych z ośrodkowym układem nerwowym [OUN]) (patrz również punkt 4.5).

Należy uważnie monitorować stan pacjentów, u których występują czynniki, mogące prowadzić do zwiększenia pH moczu (patrz punkt 5.2 „*Eliminacja*"). Do czynników tych należą: drastyczne zmiany diety, np. diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowanie dużych dawek preparatów alkalizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również nerkowa kwasica cewkowa oraz ciężkie infekcje dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*.

Ponieważ z większości badań klinicznych wykluczono pacjentów ze świeżo przebytym zawałem mięśnia sercowego, z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca (NYHA III-IV) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych dotycząca podawania memantyny tym pacjentom. Z tego względu pacjentów z tymi schorzeniami należy podczas leczenia poddać wnikliwej obserwacji.

Produkt leczniczy Ebixa zawiera sód.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, dlatego uznaje się go zasadniczo za „wolny od sodu".

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na efekty farmakologiczne oraz mechanizm działania memantyny, mogą wystąpić następujące interakcje:

- Mechanizm działania wskazuje, że efekty L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz środków antycholinergicznych mogą być zwiększone, gdy równocześnie podawani są antagoniści NMDA, tacy jak memantyna. Działanie barbituranów i neuroleptyków może ulec osłabieniu. Podawanie memantyny może modyfikować działanie stosowanych równocześnie leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu i baklofenu - konieczne może być dostosowanie ich dawki.
- Nie należy stosować równocześnie memantyny i amantadyny, gdyż wiąże się to z ryzykiem wystąpienia psychozy farmakotoksycznej. Obydwa produkty, o podobnej budowie chemicznej, są antagonistami NMDA. To samo może dotyczyć ketaminy i dekstrometorfanu (patrz również punkt 4.4). Opublikowano jeden opis przypadku dotyczący ryzyka związanego z równoczesnym stosowaniem memantyny i fenytoiny.
- Inne substancje czynne takie jak cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina oraz nikotyna, w przypadku których w procesie wydalania bierze udział ten sam nerkowy układ transportu kationów, co w przypadku amantadyny, mogą także oddziaływać z memantyną, co może prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków w osoczu.

- Może wystąpić zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazydu (HCT) w surowicy, gdy memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (international normalized ratio – INR) u pacjentów leczonych równocześnie warfaryną. Mimo iż nie ustalono związku przyczynowego wskazane jest ścisłe monitorowanie czasu protrombinowego lub wartości INR u pacjentów leczonych równocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

W badaniach farmakokinetycznych (PK) z pojedynczą dawką, u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnych interakcji pomiędzy substancjami czynnymi – memantyną a gliburydem/metforminą lub donepezylem.

W badaniu klinicznym u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnego wpływu memantyny na farmakokinetykę galantaminy.

Memantyna *in vitro* nie hamuje aktywności enzymów cytochromu P 450 (CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A), monooksygenazy zawierającej flawinę, ani hydrolazy epoksydowej lub sulfationowej.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania memantyny u kobiet w okresie ciąży. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na istnienie potencjalnego ryzyka zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, przy poziomach ekspozycji identycznych lub minimalnie wyższych od poziomów ekspozycji u ludzi (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Memantyny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy memantyna przenika do mleka matki. Jednak jest to możliwe ze względu na lipofilne właściwości leku. Kobiety przyjmujące memantynę nie powinny karmić piersią.

Płodność
Nie stwierdzono niekorzystnego działania memantyny na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zazwyczaj powoduje upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwania maszyn. Produkt Ebixa wywiera nieznaczny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn w związku z czym pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych należy poinformować o konieczności zachowania szczególnych środków ostrożności.

4.8. Działania niepożądane

<u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u>
W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, leczonych produktem Ebixa (1784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1595 pacjentów) ogólny wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych nie różnił się znacząco w grupie przyjmującej produkt Ebixa w porównaniu do grupy przyjmującej placebo; działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które z większą częstością występowały w grupie leczonej produktem Ebixa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo były: zawroty głowy (odpowiednio 6,3% versus 5,6%), ból głowy (5,2% versus 3,9%), zaparcia (4,6% versus 2,6%), senność (3,4% versus 2,2%) i nadciśnienie tętnicze (4,1% versus 2,8%).

<u>Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych</u>

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zgłoszono podczas badań klinicznych produktu Ebixa oraz po wprowadzeniu do obrotu.
Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10), często (≥1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	CZĘSTOŚĆ	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie
		Omamy[1]
	Częstość nieznana	Reakcje psychotyczne[2]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Często	Zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	Napady padaczkowe
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żylna/zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Wymioty
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki[2]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zmęczenie

[1] Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera.

[2] Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono takie działania u pacjentów leczonych produktem Ebixa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

Z przeprowadzonych badań klinicznych oraz postmarketingowych dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania.

Objawy
Relatywnie duże przedawkowanie (odpowiednio 200 mg i 105 mg na dobę w ciągu 3 dni) zostało powiązane z wystąpieniem jedynie zmęczenia, osłabienia i (lub) biegunki lub też objawy nie wystąpiły. W przypadkach przedawkowania poniżej 140 mg lub gdy dawka była nieznana u pacjentów obserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, senność, zawroty głowy, pobudzenie, agresja, omamy oraz zaburzony chód) i (lub) żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka).

W przypadku największego przedawkowania, pacjent przeżył zażycie doustne 2000 mg memantyny i wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (śpiączka przez 10 dni, a później podwójne widzenie i pobudzenie). U pacjenta zastosowano leczenie objawowe oraz plazmaferezę. Pacjent powrócił do zdrowia bez trwałych następstw.

W innym przypadku dużego przedawkowania, pacjent także przeżył i wyzdrowiał. Pacjent przyjął doustnie 400 mg memantyny. Wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego takie jak: niepokój, psychoza, omamy wzrokowe, stan przeddrgawkowy, senność, stupor i utrata świadomości.

Leczenie
W przypadku przedawkowania leczenie powinno być objawowe. Nie jest dostępne specyficzne antidotum w przypadku zatrucia lub przedawkowania. Standardowe kliniczne procedury dotyczące usunięcia substancji czynnej, np.: płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (przerwanie potencjalnego ponownego krążenia jelitowo-wątrobowego), zakwaszenie moczu, wymuszona diureza, powinny być odpowiednio zastosowane.

W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnej nadpobudliwości ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powinno się rozważyć ostrożne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psychoanaleptyczne. Inne leki przeciw otępieniu, kod ATC: N06DX01.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia neuroprzekaźnictwa glutaminergicznego, zwłaszcza w receptorach NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego), przyczyniają się zarówno do występowania objawów, jak i do postępu choroby w otępieniu neurodegeneracyjnym.

Memantyna jest zależnym od potencjału, o średnim powinowactwie, niekompetytywnym antagonistą receptora NMDA. Modyfikuje efekty patologicznie zwiększonych stężeń glutaminianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów.

Badania kliniczne
Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination – MMSE) na początku badania wynosiła 3 - 14 punktów) obejmowało 252 pacjentów ambulatoryjnych. Badanie wykazało korzystny efekt leczenia memantyną w porównaniu do placebo w ciągu 6 miesięcy (analiza obserwowanych przypadków dla oceny funkcjonowania w oparciu o wywiad z pacjentem i opiekunem (clinician´s interview based impression of change – CIBIC-plus): p=0,025; oceny wykonywania czynności życiowych w chorobie Alzheimera (Alzheimer´s disease cooperative study – activities of daily living – ADCS-ADLsev): p=0,003; oceny zaburzeń funkcji poznawczych (severe impairment battery – SIB): p=0,002).

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 10 do 22 punktów) obejmowało 403 pacjentów.
U pacjentów leczonych memantyną zaobserwowano statystycznie znamienny lepszy efekt terapeutyczny niż u pacjentów przyjmujących placebo w pierwszorzędowym punkcie końcowym: podskala oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – ADAS cog) (p=0,003) i CIBIC-plus (p=0,004) w 24 tygodniu na podstawie danych z ostatniej dokonanej obserwacji (Last Observation Carried Forward – LOCF). W innym monoterapeutycznym badaniu dotyczącym leczenia choroby Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 11 do 23 punktów) zrandomizowano 470 pacjentów.
W prospektywnie definiowanej początkowej analizie, statystycznie istotne znaczenie nie zostało osiągnięte w pierwszorzędowym punkcie końcowym skuteczności, w 24 tygodniu.

Metaanaliza wyników leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania < 20 punktów) pochodzących z sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (badania z memantyną w monoterapii jak również w politerapii ze stałą dawką inhibitora acetylocholinesterazy) wykazały statystycznie znamienny lepszy efekt terapeutyczny memantyny w domenach funkcji poznawczych, ogólnej oceny klinicznej oraz codziennego funkcjonowania. Wyniki analizy pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie we wszystkich trzech domenach, wykazały statystycznie istotny lepszy efekt terapeutyczny memantyny w zakresie zapobiegania pogorszeniu; u dwukrotnie większej liczby pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu z pacjentami przyjmującymi memantynę nastąpiło pogorszenie we wszystkich trzech domenach (21% versus 11%, p<0,0001).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Bezwzględna biodostępność memantyny wynosi około 100%. t_{max} występuje między 3 a 8 godziną od przyjęcia leku. Nie ma danych, które wskazywałyby na to, iż pokarm ma wpływ na wchłanianie memantyny.

Dystrybucja
Podawanie memantyny w dawkach dobowych 20 mg prowadzi do osiągnięcia stanu równowagi stężeń w osoczu w przedziale od 70 ng/ml do 150 ng/ml (0,5-1 µmol), przy dużej zmienności osobniczej. W przypadku podawania memantyny w dawkach dobowych od 5 mg do 30 mg, obliczona średnia

wartość współczynnika rozdziału płyn mózgowo-rdzeniowy / osocze wyniosła 0,52. Objętość dystrybucji wynosi około 10 l/kg. Memantyna wiąże się z białkami osocza w około 45%.

Metabolizm
U człowieka około 80% memantyny występuje w krążeniu w postaci niezmienionej. Głównymi metabolitami u człowieka są N-3,5-dimetylogludantan, mieszanina izomerów 4- i 6-hydroksymemantyny i 1-nitrozo-3,5-dimetyloadamantan. Metabolity te nie wykazują działania antagonistycznego w stosunku do NMDA. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono udziału układu enzymatycznego cytochromu P 450 w przemianach metabolicznych.

W badaniu z użyciem podawanej doustnie, znakowanej ^{14}C memantyny, odzyskano średnio 84% podanej dawki w ciągu 20 dni, z czego ponad 99% wydalone zostało przez nerki.

Eliminacja
Eliminacja memantyny jest procesem jednowykładniczym, a końcowy $t_{1/2}$ wynosi od 60 do 100 godzin. U ochotników z prawidłową czynnością nerek, całkowity klirens memantyny (Cl_{tot}) wynosi 170 ml/min/1,73 m^2. Klirens nerkowy jest po części efektem wydalania kanalikowego.

W nerkach zachodzi również proces wchłaniania zwrotnego z kanalików, prawdopodobnie przy udziale białek uczestniczących w transporcie kationów. W przypadku alkalizacji moczu szybkość wydalania memantyny przez nerki może ulec 7-9-krotnemu zwolnieniu (patrz punkt 4.4). Do alkalizacji moczu może dojść w następstwie drastycznych zmian diety, np. zmiany diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowania dużych ilości leków alkalizujących treść żołądkową.

Liniowość
Badania u ochotników wykazały liniową farmakokinetykę memantyny w zakresie dawek od 10 mg do 40 mg.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne
W przypadku podawania memantyny w dawce dobowej wynoszącej 20 mg, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość k_i (k_i = stała hamowania), która w korze płatów czołowych ludzkiego mózgu ma dla memantyny wartość 0,5 μmol.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W krótkotrwałych badaniach na szczurach wykazano, że memantyna – podobnie jak inni antagoniści NMDA – powodowała wystąpienie w obrębie neuronów wakuolizacji oraz martwicy (uszkodzenie typu Olney'a) wyłącznie po podaniu dawek, prowadzących do wystąpienia bardzo dużych maksymalnych stężeń w surowicy. Ataksja oraz inne objawy przedkliniczne poprzedzały rozwój zmian o typie wakuolizacji i martwicy. Ponieważ efektów tych nie obserwowano w długoterminowych badaniach prowadzonych zarówno na gryzoniach, jak i innych zwierzętach (nie gryzoniach), kliniczne znaczenie tych spostrzeżeń pozostaje niejasne.

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu leku psom i gryzoniom, obserwowano nieregularne występowanie zmian w obrębie narządu wzroku, zmian tych nie stwierdzono u małp. Specjalne badania okulistyczne, prowadzone w ramach badań klinicznych memantyny, nie ujawniły jakichkolwiek zmian w obrębie narządu wzroku.

W badaniach na gryzoniach zaobserwowano odkładanie się fosfolipidów w komórkach makrofagów w płucach, związane z gromadzeniem memantyny w lizosomach. Efekt ten znany jest także w przypadku innych substancji czynnych o właściwościach amfifilnych kationów. Istnieje potencjalny związek pomiędzy tą kumulacją a wakuolizacją obserwowaną w płucach. Efekt ten obserwowano jedynie w przypadku podawania gryzoniom bardzo dużych dawek leku. Kliniczne znaczenie powyższych obserwacji pozostaje nieznane.

W standardowych badaniach nie stwierdzono genotoksyczności memantyny. Badania obejmujące całe życie myszy i szczurów nie wykazały rakotwórczego działania memantyny. Nie stwierdzono działania teratogennego memantyny u szczurów i królików, nawet w przypadku podawania dawek toksycznych dla matek, nie odnotowano też niekorzystnych efektów memantyny na płodność.

U szczurów zaobserwowano zahamowanie wzrostu płodów przy poziomach ekspozycji, które były identyczne lub nieznacznie wyższe od poziomów ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

<u>Rdzeń tabletki dla tabletek powlekanych 5/10/15/20 mg:</u>
mikrokrystaliczna celuloza
kroskarmeloza sodowa
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

<u>Otoczka tabletki dla tabletek powlekanych 5/10/15/20 mg:</u>
hypromeloza
makrogol 400
tytanu dwutlenek

<u>Dodatkowy składnik tabletek powlekanych 10 mg:</u>
żelaza tlenek żółty

<u>Dodatkowy składnik tabletek powlekanych 15 mg i 20 mg:</u>
żelaza tlenek żółty i czerwony

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

4 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera 28 tabletek powlekanych w 4 blistrach PVDC/PE/PVC/Aluminium lub PP/Aluminium, zawierających po 7 tabletek powlekanych 5 mg, 7 tabletek powlekanych 10 mg, 7 tabletek powlekanych 15 mg i 7 tabletek powlekanych 20 mg.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/219/022
EU/1/02/219/036

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maj 2002
Data aktualnego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maj 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2021

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu